

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-609-619

**Цитирование:** Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., Матвеев В.Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 609–619.

# ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК

**Коллектив авторов:** Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Гладков О.А., Матвеев В.Б.

**Ключевые слова:** почечноклеточный рак, иммунотерапия, ингибиторы m-TOR, ингибиторы VEGFR, циторедуктивная нефрэктомия

## 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Стадирование почечноклеточного рака (ПКР) должно проводиться по системе TNM (2017 г.) (табл. 1).

**Таблица 1.** Стадирование рака почки по системе TNM (2017 г.).

Клиническая стадия	Характеристика
<b>Первичная опухоль (категория T)</b>	
cTx	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	Нет признаков наличия первичной опухоли
cT1	Опухоль ≤ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT1a	Опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT1b	Опухоль > 4 см, но < 7 см в наибольшем измерении
cT2	Опухоль ≥ 7 см в наибольшем измерении, не выходит за пределы почки
cT2a	Опухоль > 7 см, но ≤ 10 см, не выходит за пределы почки
cT2b	Опухоль > 10 см, но не выходит за пределы почки
cT3	Опухоль распространяется в крупные вены или периферические ткани, но не распространяется за пределы фасции Герота и не прорастает ипсилатеральный надпочечник
cT3a	Опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или её сегментарные вены (с мышечной стенкой) либо опухоль прорастает в периренальные ткани и/или почечный синус (в клетчатку, окружающую почечную лоханку), но не выходит за пределы фасции Герота
cT3b	Опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену ниже уровня диафрагмы
cT3c	Опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену выше уровня диафрагмы или прорастает стенку нижней полой вены

Клиническая стадия	Характеристика
cT4	Опухоль распространяется за пределы фасции Герота (и может прорасти в ипсилатеральный надпочечник)
<b>Лимфатические узлы (категория N)</b>	
cNx	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
cN0	Отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах
cN1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
<b>Отдаленные метастазы (категория M)</b>	
Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	Определяются отдаленные метастазы

**Таблица 2.** Соответствие стадий опухолевого процесса категориям TNM.

Стадия	Категория T	Категория N	Категория M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	N <i>любая</i>	M0
	T <i>любая</i>	N <i>любая</i>	M1

Гистологическая классификация выделяет следующие варианты рака почки (Moch, H., et al. 2016):

- светлоклеточный почечно-клеточный рак;
- мультилокулярная кистозная опухоль с низким злокачественным потенциалом;
- папиллярный почечно-клеточный рак;
- почечный-клеточный рак, ассоциированный с наследственным лейомиоматозом;
- хромофобный почечно-клеточный рак;
- почечно-клеточный рак из собирательных трубочек;
- медуллярный почечно-клеточный рак;
- почечно-клеточный рак, связанный с транслокацией MiT;
- почечно-клеточный рак, связанный с дефицитом сукцинатдегидрогеназы;
- муцинозный тубулярный и веретеновидноклеточный рак;
- тубулокистозный почечно-клеточный рак;
- почечно-клеточный рак, ассоциированный с наследственным поликистозом почек;
- папиллярный светлоклеточный почечно-клеточный рак;
- неклассифицируемый почечно-клеточный рак.

Градация ПКР по системе Фурмана, основанная на оценке характеристик клеточных ядер и ядрышек, выделяет четыре степени (G1–G4).

Саркоматоидная дифференцировка не является самостоятельным гистологическим вариантом ПКР, может встречаться при любых морфологических формах рака почки, всегда соответствует G4 по Фурману и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

## 2. ДИАГНОСТИКА

Целью обследования при ПКР является оценка локализации и распространенности опухолевого процесса. Стандартом диагностики и стадирования ПКР является мульти-спиральная четырехфазная КТ забрюшинного пространства, брюшной и грудной полостей с/в болюсным контрастированием. Большим с симптомами, подозрительными в отношении поражения костей, выполняется радиоизотопное исследование костей скелета. При необходимости может быть выполнено дополнительное исследование зон повышенного накопления РФП с помощью рентгенографии, однофотонно-эмиссионной томографии (ОФЭТ), КТ или МРТ. Пациентам с общемозговыми и/или очаговыми неврологическими симптомами показано МРТ головного мозга с контрастным усилением. Диагностическая эффективность ПЭТ-КТ с любыми трэйсерами при ПКР неизвестна, метод не рекомендован к применению в рутинной практике ввиду его невысокой чувствительности при данном заболевании.

Морфологическую верификацию первичного образования или отдаленных метастазов выполняют с целью установления гистологического варианта опухоли перед назначением системной противоопухолевой терапии, а также перед применением аблативных методов лечения или динамического наблюдения за больными с небольшими размерами первичного образования. У пациентов с множественными злокачественными новообразованиями с целью дифференциальной диагностики источников диссеминации также необходима верификация.

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. Клинически локализованные и местно-распространенные стадии заболевания (T1–4N0–1M0)

Основным методом лечения при клинически локализованном и местно-распространенном ПКР (cT1–4N0–1M0) является хирургический. Стандартным подходом при клинически локализованном ПКР (cT1–2) является резекция почки. Нефрэктомия выполняется пациентам с опухолями cT1–2, локализация и размеры которых делают выполнение органосохраняющего лечения технически невозможным, а также большим ПКР cT3–4. Лимфодиссекция при клинически негативных лимфоузлах (cN0) не является обязательной. При наличии увеличенных забрюшинных лимфоузлов (cN1) выполняется лимфодиссекция. Аблативные методы в стандарты лечения ПКР не входят и могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению наряду с динамическим наблюдением у больных с крайне высоким операционным риском, имеющих малые периферически расположенные опухоли почки.

После хирургического лечения 10-летняя выживаемость больных в зависимости от стадии варьирует от 30% до 85%.

После радикального хирургического лечения вне зависимости от стадии адьювантная лекарственная и/или ЛТ не проводятся, поскольку не способствуют улучшению общей выживаемости.

## 3.2. Диссеминированная стадия (M1)

### 3.2.1. Факторы прогноза

Популяция больных диссеминированным ПКР прогностически неоднородна. До 2010 г. для оценки прогноза пациентов, которым проводится терапия ИФН и/или ИЛ-2, использовалась прогностическая модель Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). В настоящее время для оценки прогноза при проведении системной терапии в клинической практике используется прогностическая модель IMDC, которая представляет собой модифицированную модель MSKCC. В основе модели IMDC лежат факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом пациентов, получавших антиангиогенную терапию (табл. 3).

**Таблица 3.** Модели прогноза больных диссеминированным раком почки, получавших системную терапию, IMDC (D. Heng, 2010 г.) и MSKCC (R. Motzer, 2002 г.).

Прогностическая модель	IMDC	MSKCC
Факторы риска	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Время от установления диагноза до начала лекарственной терапии &lt; 1 года;</li> <li>2) Соматический статус по шкале Карновского &lt; 80%;</li> <li>3) Концентрация скорректированного по альбумину уровня сывороточного кальция &gt; ВГН;</li> <li>4) Уровень гемоглобина &lt; НГН;</li> <li>5) Количество нейтрофилов &gt; ВГН;</li> <li>6) Количество тромбоцитов &gt; ВГН</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Время от установления диагноза до начала лекарственной терапии &lt; 1 года;</li> <li>2) Соматический статус по шкале Карновского &lt; 70%;</li> <li>3) Концентрация скорректированного по альбумину уровня сывороточного кальция &gt; ВГН;</li> <li>4) Повышение уровня ЛДГ &gt; 1,5 ВГН;</li> <li>5) Уровень гемоглобина &lt; НГН</li> </ol>
Группа прогноза	Медиана общей выживаемости, мес. <sup>1</sup>	
Благоприятный (0 факторов)	43,3	29,6
Промежуточный (1–2 фактора)	22,5	13,8
Неблагоприятный (≥ 3 факторов)	7,8	4,9

<sup>1</sup> На фоне антиангиогенной таргетной терапии в группах риска IMDC, на фоне цитотоксической терапии в группах риска MSKCC.

## 3.2.2. Лечение

### 3.2.2.1 Локальное лечение

Выполнение циторедуктивной нефрэктомии до начала системной терапии показано пациентам, способным перенести хирургическое вмешательство, с 0–1 факторами

риска IMDC или MSKCC, потенциально резектабельной первичной опухолью. У больных с 2–3 факторами риска вопрос о целесообразности циторедуктивной нефрэктомии может быть решен индивидуально, после оценки эффекта индукционной системной терапии. Пациентам с > 3 факторами риска циторедуктивное хирургическое лечение не показано, так как не приводит к увеличению общей выживаемости. Больным с клинически значимыми и/или жизнеугрожающими симптомами первичной опухоли допустимо выполнение паллиативной циторедуктивной нефрэктомии независимо от количества факторов риска.

Радикальное удаление солитарных или единичных метастазов может рассматриваться в качестве возможного лечебного подхода у тщательно отобранных больных группы благоприятного прогноза IMDC/MSKCC с метастазами (> 24 месяцев после удаления первичной опухоли) метастазами. Вопрос об удалении синхронных солитарных метастазов с целью потенциального излечения и/или дифференциальной диагностики с другим злокачественным новообразованием должен обсуждаться индивидуально на междисциплинарном консилиуме.

Пациентам, подвергнутым радикальному удалению первичной опухоли и метастазов, может быть рекомендована адъювантная иммунотерапия пембролизумабом в течение 1 года.

Паллиативное удаление метастазов ПКР допустимо у отдельных пациентов, прежде всего, — с поражением костей или ЦНС, для уменьшения интенсивности клинических проявлений заболевания и профилактики осложнений, угрожающих жизни и/или снижающих ее качество.

Альтернативой хирургическому лечению метастазов является стереотаксическая ЛТ. ЛТ может быть использована с паллиативной целью при наличии болевого синдрома у больных с метастатическим поражением костей.

### 3.2.2.2 Системная противоопухолевая терапия

В настоящее время для клинического использования рекомендованы следующие препараты (табл. 4):

**Таблица 4.** Препараты и комбинации, рекомендованные для лечения диссеминированного ПКР.

Препарат	Группа	Режим лечения
Сунитиниб <sup>1</sup>	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3, PDGFR, c-KIT, FLT-3	50 мг/сут. внутрь 1–4 недели, 2 недели перерыв или 50 мг/сут. внутрь 1–2 недели, 1 неделя перерыв
Пазопаниб	Тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3, c-KIT, PDGFR	800 мг/сут. внутрь ежедневно
Акситиниб <sup>2</sup>	Высокоаффинный и селективный тирозинкиназный ингибитор VEGFR-1-3	5 мг × 2 раза в день внутрь ежедневно
Кабозантиниб	Тирозинкиназный ингибитор MET, VEGFR 1-3, c-KIT, AXL	60 мг × 1 раз в день внутрь ежедневно
Темсиrolimus	Ингибитор m-TOR	25 мг в/в 1 раз в нед.
Эверолимус	Ингибитор m-TOR	10 мг/сут. внутрь

Препарат	Группа	Режим лечения
Ленватиниб + эверолимус	Комбинация тирозинкиназного ингибитора FGFR 1-4, RET, VEGFR 1-3 и ингибитора m-TOR	Ленватиниб 18 мг/сут. внутрь + эверолимус 5 мг/сут. внутрь
Ниволумаб	Анти-PD-1 МКА	3 мг/кг или 240 мг в/в кап. каждые 2 недели или 480 мг в/в кап. каждые 4 недели
Ниволумаб + ипилиумаб	Комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA МКА	Ниволумаб 3 мг/кг + ипилиумаб 1 мг/кг в/в каждые 3 недели, 4 введения; далее через 3 недели начинается монотерапия ниволумабом 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели
Ниволумаб + кабозантиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА и тирозинкиназного ингибитора MET, VEGFR 1-3, c-KIT, AXL	Ниволумаб 240 мг в/в кап. каждые 2 недели или 480 мг в/в кап. каждые 4 недели + кабозантиниб 40 мг × 1 раз в день внутрь ежедневно
Пембролизумаб + акситиниб <sup>2</sup>	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкинасным ингибитором VEGFR 1-3	Пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед. + акситиниб 5 мг × 2 раза в день
Пембролизумаб + ленватиниб	Комбинация анти-PD-1 МКА с тирозинкинасным ингибитором FGFR 1-4, RET, VEGFR 1-3	Пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед. + ленватиниб 20 мг/сут. внутрь
Авелумаб + акситиниб <sup>2</sup>	Комбинация анти-PD-L1 МКА с тирозинкинасным ингибитором	Авелумаб 800 мг в/в кап. каждые 2 нед. + акситиниб 5 мг × 2 раза в день

<sup>1</sup> Сунитиниб в данном режиме (2/1 нед.) используется только в случае непереносимости стандартного режима (4/2 нед.).

<sup>2</sup> Начальная доза акситиниба — 5 мг × 2 раза в день, при отсутствии нежелательных явлений 3–4 степеней тяжести в течение первых двух недель приема производится эскалация дозы препарата до 7 мг × 2 раза в день (в течение последующих двух недель) и далее — до 10 мг × 2 раза в день.

На выбор оптимального режима лекарственной терапии оказывают влияние гистологический вариант ПКР, наличие саркоматоидного компонента в опухоли, группа риска IMDC, предшествующее лечение и наличие противопоказаний к назначению препаратов различных фармакологических групп.

### Лекарственная терапия светлоклеточного ПКР

В первой линии терапии светлоклеточного ПКР (сПКР) группы благоприятного прогноза при необходимости достижения объективного ответа предпочтительно использование режимов «пембролизумаб + ленватиниб», «ниволумаб + кабозантиниб», «пембролизумаб + акситиниб» или «авелумаб + акситиниб». Использование данных комбинаций у пациентов с благоприятным прогнозом не приводит к статистически значимому увеличению общей выживаемости, но сопровождается достоверным увеличением частоты объективных ответов и выживаемости без прогрессирования по сравнению с сунитинибом. У пациентов с минимальной опухолевой нагрузкой и/или противопоказаниями к назначению комбинированных режимов может использоваться монотерапия пазопанибом или сунитинибом.

В первой линии терапии сПКР групп промежуточного и неблагоприятного прогноза предпочтительно назначение следующих комбинированных режимов: «ниволумаб + ипилиумаб», «пембролизумаб + акситиниб», «пембролизумаб + ленватиниб»

или «ниволумаб + кабозантиниб». В качестве альтернативного режима с меньшим уровнем доказательности может рассматриваться комбинация «авелумаб + акситиниб». Возможной опцией при наличии противопоказаний к проведению иммунотерапии является назначение кабозантиниба в монорежиме.

Использование комбинированных режимов ассоциируется с более высокой частотой нежелательных явлений 3–4 ст. (до 60–70%) и требует более тщательного мониторинга состояния пациентов по сравнению с монотерапией тирозинкиназными ингибиторами. При использовании комбинации «ниволумаб + ипилиумаб» частота иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4 ст. увеличивается до 46%.

У ранее не получавших лечения пациентов с саркоматоидной дифференцировкой в опухоли режимами предпочтения являются «ниволумаб + кабозантиниб», «пембролизумаб + акситиниб» (независимо от группы прогноза) и «ниволумаб + ипилиумаб» (при промежуточном и неблагоприятном прогнозе). Данные режимы обеспечивают значимое преимущество в общей, беспрогрессивной выживаемости и частоте объективного ответа по сравнению с сунитинибом. В качестве альтернативы рассматриваются комбинации «пембролизумаб + ленватиниб» или «авелумаб + акситиниб», которые приводят к увеличению беспрогрессивной выживаемости и частоты объективного ответа по сравнению с сунитинибом.

Больным сПКР, у которых развилась резистентность к антиангиогенной терапии тирозинкиназными ингибиторами в монорежиме или к комбинации «бевацизумаб + ИФН», предпочтительно назначение ниволумаба или кабозантиниба. В качестве альтернативы возможно проведение терапии комбинацией «ленватиниб + эверолимус». У отдельных пациентов, имеющих противопоказания к использованию режимов предпочтения или альтернативного режима, во второй линии допустимо назначение акситиниба. Частота нежелательных явлений 3–4 ст. при использовании кабозантиниба или комбинации «ленватиниб + эверолимус» может достигать 70% и требует тщательного мониторинга переносимости терапии.

У больных сПКР с резистентностью на фоне или после использования комбинированных режимов в первой линии оптимальный лекарственный подход продолжает оставаться предметом клинических исследований. При прогрессировании болезни после назначения иммунотерапевтической комбинации «ипилиумаб + ниволумаб» возможно использование тирозинкиназных ингибиторов в монорежиме: сунитиниба или пазопаниба — у пациентов без факторов риска IMDC/MSKCC, кабозантиниба или ленватиниба с эверолимусом — при наличии факторов риска.

В случае прогрессирования болезни на фоне комбинации тирозинкиназного ингибитора с анти-PD1/PD-L1 МКА оптимальный выбор терапии для последующей линии остается не изученным. В этих случаях возможной опцией является назначение кабозантиниба или комбинации «ленватиниб + эверолимус», если данные препараты не использовались ранее. В качестве допустимых режимов возможно использование других тирозинкиназных ингибиторов, которые ранее не использовались. Если в качестве первой линии терапии использовались комбинированные режимы с включением анти-PD1 МКА, дальнейшее их использование при прогрессировании процесса нецелесообразно.

В настоящее время роль комбинации бевацизумаба с ИФН, сорафениба, темсиролимуса и эверолимуса в последовательной терапии распространенного ПКР представляется крайне сомнительной.

У пациентов, ранее получивших две и более линий терапии, последующий режим выбирается индивидуально, с учетом ранее использованных препаратов, их эффективности и переносимости.

### Лекарственная терапия несветлоклеточного ПКР

Лекарственная терапия несветлоклеточного ПКР (нПКР) не изучалась в рандомизированных исследованиях III фазы. В программах расширенного доступа было показано, что прогноз больных нПКР хуже, чем у пациентов со светлоклеточными опухолями. Желательно включение больных нПКР в клинические исследования.

В настоящее время при папиллярном ПКР предпочтительной опцией является монотерапия кабозантинибом, продемонстрировавшая увеличение беспрогрессивной выживаемости и частоты объективных ответов по сравнению с сунитинибом в исследовании II фазы SWOG 1500. На основании результатов небольших исследований 2 фазы (ESPN, RECORD-3, ASPEN, KEYNOTE-427 и B61, CheckMate 920), а также результатов, полученных в отдельных сериях наблюдений, альтернативными опциями для лечения нПКР являются пембролизумаб, пембролизумаб с леватинибом, ниволумаб, ниволумаб с ипилимумабом или кабозантинибом, сунитиниб; допустимым режимом в последующих линиях может являться монотерапия эверолимусом.

При раке из собирательных трубочек возможно назначение ХТ комбинацией «цисплатин + гемцитабин» или «карбоплатин + гемцитабин» (при противопоказаниях к назначению цисплатина).

Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у больных ПКР представлен в табл. 5.

**Таблица 5.** Алгоритм выбора режима лекарственной терапии первой линии у больных ПКР.

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	Допустимые режимы
Первая линия терапии светлоклеточного ПКР				
Не было	Благоприятный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пембролизумаб + леватиниб</li> <li>• Ниволумаб + кабозантиниб</li> <li>• Пембролизумаб + акситиниб</li> <li>• Авелумаб + акситиниб</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пазопаниб</li> <li>• Сунитиниб</li> </ul>	–
	Промежуточный и неблагоприятный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ниволумаб + ипилимумаб</li> <li>• Пембролизумаб + акситиниб</li> <li>• Пембролизумаб + леватиниб</li> <li>• Ниволумаб + кабозантиниб</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Авелумаб + акситиниб</li> <li>• Кабозантиниб</li> </ul>	–



Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	Допустимые режимы
Первая линия терапии ПКР с саркоматоидной дифференцировкой				
Не было	Благоприятный	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ниволумаб + кабозантиниб</li> <li>Пембролизумаб + акситиниб</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Авелумаб + акситиниб</li> <li>Пембролизумаб + ленватиниб</li> </ul>	–
	Промежуточный и неблагоприятный	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ниволумаб + ипилимумаб</li> <li>Ниволумаб + кабозантиниб</li> <li>Пембролизумаб + акситиниб</li> </ul>		–
Первая линия терапии папиллярного ПКР				
Не было	Все	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кабозантиниб</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пембролизумаб + ленватиниб</li> <li>Пембролизумаб</li> <li>Ниволумаб + ипилимумаб</li> <li>Ниволумаб + кабозантиниб</li> <li>Ниволумаб</li> <li>Сунитиниб</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Эверолимус</li> </ul>
Первая линия терапии ПКР из собирательных трубочек				
Не было	Все	<ul style="list-style-type: none"> <li>Клинические исследования</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Цисплатин + гемцитабин</li> <li>Карбоплатин + гемцитабин<sup>2</sup></li> </ul>	–
Вторая линия терапии				
Анти-VEGF	Все	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ниволумаб</li> <li>Кабозантиниб</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ленватиниб + эверолимус</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Акситиниб</li> </ul>
Анти-PD(L)1 + анти-VEGF	Все	<ul style="list-style-type: none"> <li>Клинические исследования</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кабозантиниб<sup>1</sup></li> <li>Ленватиниб<sup>1</sup> + эверолимус</li> </ul>	–
Анти-PD(L)-1 + анти-CTLA-4	Благоприятный	<ul style="list-style-type: none"> <li>Клинические исследования</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Клинические исследования</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сунитиниб</li> <li>Пазопаниб</li> </ul>
	Промежуточный и неблагоприятный			<ul style="list-style-type: none"> <li>Кабозантиниб</li> <li>Ленватиниб + эверолимус</li> </ul>

Предшествующее лечение	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	Допустимые режимы
Последующая терапия <sup>3</sup>				
Не было анти-PD (L)-1 и/или анти-CTLA-4	Все	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ниволумаб</li> <li>• Кабозантиниб</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ленватиниб + эверолимус</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пембролизумаб + акситиниб</li> <li>• Пембролизумаб + ленватиниб</li> <li>• Ниволумаб + ипилимумаб</li> <li>• Ниволумаб + кабозантиниб</li> <li>• Авелумаб + акситиниб</li> <li>• Акситиниб</li> <li>• Эверолимус</li> <li>• Пазопаниб</li> <li>• Сунитиниб</li> <li>• Темсирилимус</li> </ul>
Были анти-PD (L)-1 и/или анти-CTLA-4	Все	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клинические исследования</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кабозантиниб</li> <li>• Ленватиниб + эверолимус</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пембролизумаб + акситиниб</li> <li>• Пембролизумаб + ленватиниб</li> <li>• Ниволумаб + ипилимумаб</li> <li>• Ниволумаб + кабозантиниб</li> <li>• Авелумаб + акситиниб</li> <li>• Ниволумаб</li> <li>• Акситиниб</li> <li>• Эверолимус</li> <li>• Пазопаниб</li> <li>• Сунитиниб</li> <li>• Темсирилимус</li> </ul>

<sup>1</sup> Если препарат не использовался в первой линии терапии.

<sup>2</sup> При противопоказаниях к цисплатину.

<sup>3</sup> Допустимо применение препаратов, не применявшихся в предыдущей линии терапии.

## 4. НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ

За всеми пациентами, получившими хирургическое лечение по поводу ПКР, должно осуществляться тщательное наблюдение. При раке почки рT1N0M0 показано обследование, включающее сбор жалоб, осмотр, выполнение общего и биохимического анализов крови, КТ или МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением через 3, 6, 12 месяцев, далее — ежегодно, а также рентгенографии органов грудной клетки ежегодно после радикальной операции. При раке почки рT1N0M0 со степенью анаплазии ПКР G3–G4, рT2–4N0/1M0, после радикального удаления метастазов рака почки,

выявлении опухолевых клеток по краю резекции частота исследований должна быть выше (каждые 3 месяца — в течение 1-го года, каждые 6 месяцев — в течение 2-го и 3-го годов наблюдения, далее — ежегодно).

## 5. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРОВЕДЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Наиболее частыми побочными эффектами, характерными для ингибиторов VEGFR, являются астения, АГ, диарея, ЛПС, гипотиреоз, кожная токсичность, нейтропения. Частота и степень выраженности данных побочных явлений может варьировать в зависимости от использования того или иного препарата. До начала и на фоне терапии тирозинкиназами ингибиторами необходимо осуществлять мониторинг гематологических показателей, АД и функции щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4).

Перед назначением препарата следует добиться адекватного контроля АД (ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора ангиотензина II, антагонисты кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы) и, при необходимости, продолжить гипотензивную терапию. Уровень ТТГ > 10 мМЕ/л является показанием к назначению гормонозаместительной терапии независимо от наличия симптомов гипотиреоза. Развитие АГ и гипотиреоза в течение первых 4–6 недель лечения ассоциировано с более высокими показателями беспрогрессивной и общей выживаемости. Медикаментозная коррекция АД и гипотиреоза, развившихся на фоне таргетной терапии, не влияет на результаты лечения и должна проводиться в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

Характерными нежелательными явлениями, ассоциированными с терапией ингибиторами mTOR (темсиrolimus, эверолимус), являются мукозиты, пульмониты, иммуносупрессия и риск инфекции, а также метаболический синдром (гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия). До старта терапии ингибиторами mTOR следует оценить и, при необходимости, скорректировать исходные показатели липидов и глюкозы сыворотки крови, излечить персистирующие инфекции, а также исключить клинически значимое снижение дыхательной функции. В процессе лечения необходимо мониторировать указанные показатели.

При проведении иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (ниволумаб, авелумаб, пембролизумаб, ипилиумаб) в различные сроки могут развиваться аутоиммунные поражения различных систем органов различной степени выраженности. Чаще всего регистрируются проявления кожной и гастроинтестинальной токсичности, реже — аутоиммунные эндокринопатии (аутоиммунный гипопаратиреоз, тиреоидит, поражение надпочечников), нефропатии, гепатиты, нейропатии.